

免疫チェックポイント阻害薬により 筋炎・心筋炎，脳炎，非痙攣性てんかん重積を発症した1例

赤澤 明香¹⁾ 大塚 喜久^{1)*} 橋本 黎¹⁾
松本 穰²⁾ 米田 行宏¹⁾ 影山 恭史¹⁾

要旨：尿管癌に対して免疫チェックポイント阻害薬を投与中の72歳男性。亜急性に進行する四肢筋力低下，心不全，意識障害を認め，免疫関連有害事象（immune-related adverse events，以下irAEと略記）による筋炎・心筋炎，脳炎と診断した。ステロイド開始後，筋炎・心筋炎は改善したが意識障害は悪化し，脳波検査で非痙攣性てんかん重積が明らかとなった。血清中の抗横紋筋抗体，抗神経抗体，抗糖脂質抗体が陽性で，脳炎と筋炎・心筋炎の稀な合併を認めた点が本例の特徴であった。また，irAEにおいて免疫治療に反応が不良な意識障害を認めた場合は非痙攣性てんかん重積の可能性を考慮すべきである。

（臨床神経 2022;62:395-398）

Key words：免疫関連有害事象（irAE），免疫チェックポイント阻害薬，筋炎，脳炎，非痙攣性てんかん重積状態（NCSE）

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬（immune-checkpoint inhibitors，以下ICIsと略記）は，様々な悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を認め，幅広く使用されているが，その一方で，免疫関連有害事象（immune-related adverse events，以下irAEと略記）が問題となっている。今回，ICIsによるirAEとして筋炎・心筋炎，脳炎を合併し，非痙攣性てんかん重積状態（nonconvulsive status epileptics，以下NCSEと略記）も呈した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：72歳，男性

主訴：下肢脱力

既往歴：70歳時に尿管癌を発症，71歳時に膜性腎症で透析導入された。心房細動に対してワルファリンを内服中であった。

現病歴：尿管癌に対してX日にペムブロリズマブを開始し，治療効果は良好であった。irAEを含め，有害事象を認めず経過していた。X+197日頃から呂律が回りにくくなった。さらに，階段が上りにくくなり，X+206日には下肢脱力の

ため立てなくなった。前日に発熱し，X+208日に当科を受診した。

入院時現症：体温38.4℃，血圧105/66 mmHg，脈拍84回/分，SpO₂94%。心音・呼吸音正常。意識レベルJapan Coma Scale（JCS）1，眼瞼下垂なく，眼球運動正常。顔面筋力正常。構音障害を認めた。四肢近位筋力は徒手筋力テストで3程度に低下し，筋把握痛はなかった。両側アキレス腱反射が減弱している以外は深部腱反射正常。髄膜徴候を認めなかった。

検査所見：血液検査ではCK11,614 U/l，CK-MB38.5 ng/ml，アルドラーゼ37.0 U/lと高値であった。頭部MRIでは異常所見はなかった（Fig. 1）。髄液検査は，初圧185 mmH₂O，細胞数13個/μl（単核球85%，多形核球15%），蛋白95.0 mg/dlと上昇を認めた。針筋電図では上腕二頭筋と大腿四頭筋で安静時自発電位を認めた。低頻度反復刺激試験は正常で，神経伝導検査では，正中，尺骨神経の軽度の遠位潜時延長と，後脛骨，腓腹神経の軽度の伝導速度低下を認めるのみであった。

臨床経過：X+209日，血圧77/54 mmHgと低下し，心拍数135回/分と頻脈を認めた。脈は不整であったが，心室性不整脈は認めなかった。血清トロポニンI10,242 pg/mlと上昇，心エコーで左室駆出率は20%まで低下し，肺うっ血も認めた。irAEにより筋炎・心筋炎，脳炎を併発していると考え，

*Corresponding author: 兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科〔〒660-8550 兵庫県尼崎市東難波町2-17-77〕

¹⁾ 兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科

²⁾ 兵庫県立尼崎総合医療センター泌尿器科

（Received November 20, 2021; Accepted January 13, 2022; Published online in J-STAGE on April 26, 2022）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001725

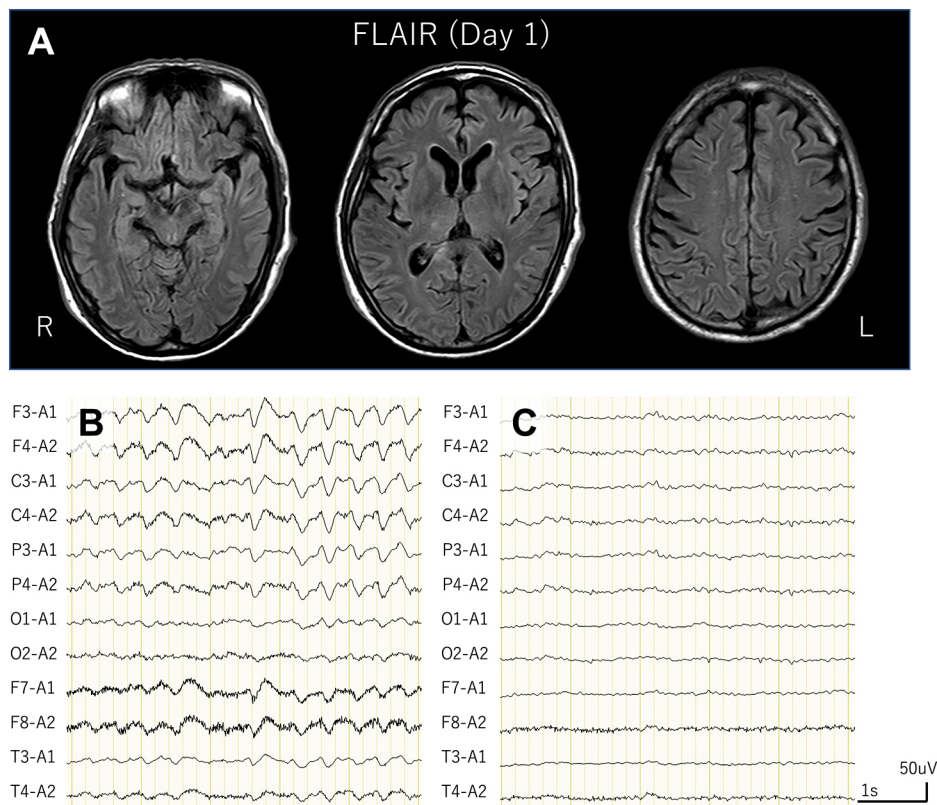


Fig. 1 Brain MRI and Electroencephalogram (EEG) before and after diazepam injection.

A: MRI on the first admission day showing no abnormality. B: EEG showed bifrontal rhythmic delta activity with fast waves, and its frequency was fluctuated. C: Intravenous injection of diazepam ameliorated the EEG findings.

ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3日間）を開始した。X + 211 日以降、心機能は改善し、CK 値も低下したが、意識レベルは JCS 300 に悪化した。脳波検査で両側前頭部を中心に周波数変動と速波の重畳を伴う律動性徐波を認め、ジアゼパム投与により基礎律動が出現し（Fig. 1）、発語可能になったため NCSE と判断した。レベチラセタムを開始し、X + 226 日には意識清明となった（Fig. 2）。各種自己抗体の検査では、血清中の抗横紋筋抗体（抗 Titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体）、抗神経抗体（抗 Tr 抗体）、抗糖脂質抗体（抗 GM1 IgG 抗体、抗 GD1a 抗体）が陽性だった。他の筋炎関連抗体、抗アセチルコリン受容体抗体（抗 AChR 抗体）、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体（抗 Musk 抗体）は陰性であった。ステロイドパルス療法後はプレドニゾロン（PSL）1 mg/kg/日の内服を開始、漸減した。左室駆出率、CK 値は正常化し、筋力改善に伴い X + 249 日に独歩で自宅退院した。

考 察

本例は筋炎・心筋炎と脳炎を発症し、NCSE をきたした irAE の 1 例で、抗横紋筋抗体、抗神経抗体（抗 Tr 抗体）、抗糖脂質抗体が陽性であった。irAE は 1～3% が神経系に発症し Neurological irAE（nAE）と呼ばれ^{1)～3)}、脳炎、脊髄炎など中

枢神経系 nAE と、筋炎、重症筋無力症（myasthenia gravis、以下 MG と略記）、ニューロパチーなど神経筋接合部・筋を含む末梢神経系 nAE に分けられる。nAE では、MG と筋炎、心筋炎の合併頻度はそれぞれ 30%、20% と高い²⁾。その他の nAE 同士の合併頻度は低いが見られる^{4)～6)}。Fan らは、末梢神経系の nAE は合併しうするため、針筋電図、反復刺激試験、神経伝導検査を施行し、抗横紋筋抗体、抗 AChR 抗体、抗 Musk 抗体を提出することを推奨している⁵⁾。中枢神経系の nAE に末梢神経疾患を合併することもあるが、本例で見られた脳炎と筋炎、心筋炎の合併率は 0.8% と低く⁶⁾ 稀な病態である。

本例で認めた抗横紋筋抗体（抗 Titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体）は主に胸腺腫関連の MG でみられるが⁷⁾、nAE 筋炎でも陽性率は 68% にのぼる⁸⁾。ir 脳炎は抗神経抗体に関連し¹⁾⁹⁾、55% で髄液中の抗体が陽性となる。抗細胞内抗原抗体の陽性頻度が高いが、抗神経細胞表面抗原抗体も 9% で陽性であったとされる³⁾。抗 Tr 抗体は抗神経細胞表面抗体¹⁰⁾ で Hodgkin リンパ腫に随伴する小脳失調に関連することが多いが、脳炎を合併した報告もあり¹¹⁾、同抗体が本例の脳炎発症に関与した可能性が考慮された。また、acute motor axonal neuropathy (AMAN) に関連する抗 GM1 IgG 抗体や抗 GD1a 抗体も陽性となった。ir 末梢神経障害では、抗糖脂質抗体の臨床的有

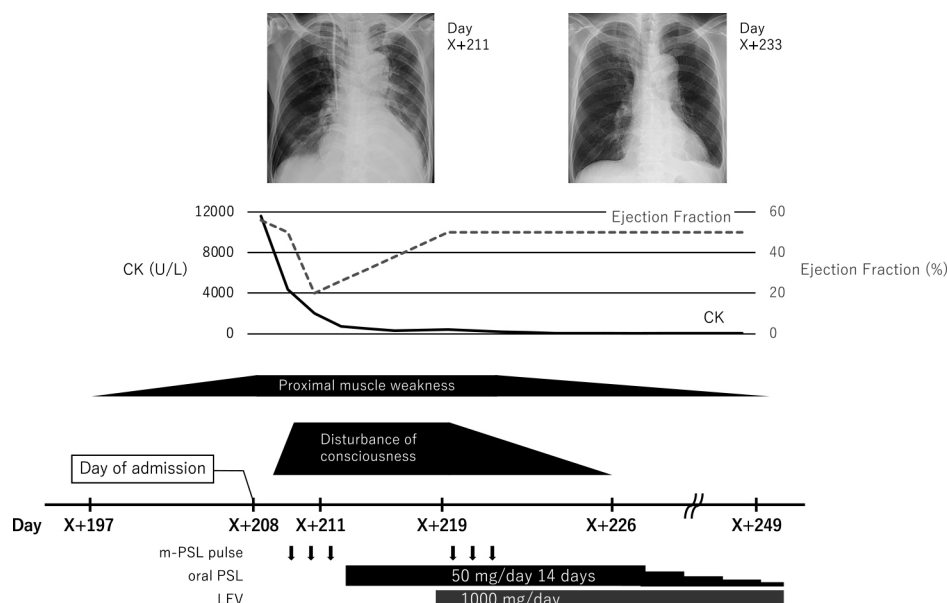


Fig. 2 Clinical course.

After intravenous methylprednisolone therapy (1,000 mg/day, 3 days), serum CK level and cardiac ejection fraction were normalized, whereas disturbance of consciousness remained. Electroencephalogram on day X + 219 revealed NCSE, and disturbance of consciousness improved remarkably by antiepileptic treatment with LEV. Proximal skeletal muscle weakness improved gradually.

CK: creatinine kinase, m-PSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, LEV: levetiracetam.

用性は明らかになっていない⁹⁾。本例でも非特異的な軸索障害の所見で、病原性は明らかでなかった。nAEの発症機序は、筋炎は筋細胞抗原を標的とし⁸⁾、脳炎は崩壊した腫瘍組織と共通抗原を持つ神経系を標的とする¹⁾など病態により異なるが、ICIsにより活性化された cytotoxic T 細胞の組織浸潤および helper T 細胞による B 細胞活性化、抗体産生は共通であり、本例のように中枢、末梢神経系 nAE を複数合併しうる。

Neurological irAE はステロイド反応性が良好とされる。irAE では経口ステロイド投与を開始し、重症例ではステロイドパルス療法を検討する¹²⁾。本例の筋炎・心筋炎、脳炎はいずれも Grade 3~4 であり¹²⁾、両者を併用した。CK 値、心筋逸脱酵素、左室駆出率は速やかに改善傾向となり、筋炎・心筋炎の治療反応性は良好であったが、意識は JCS 300 まで悪化した。ステロイドへの反応性が不良な場合、免疫グロブリン療法や血漿交換が治療の選択肢となり¹²⁾ 本例でも施行を検討したが、ジアゼパム投与を含めた脳波検査で NCSE の合併を指摘しえたことで、不要な治療を避けることができた。AE 脳炎では、てんかん発作の頻度は 33% と報告されており、うち 22% が NCSE であったとされる³⁾。脳波検査を行うと 76% に非特異的な徐波を認めるとされ³⁾、NCSE による脳波異常を非特異的な徐波活動と誤認しないことが重要であろう。

後療法に関しては明確な推奨はないが、高容量のステロイドを 2 週間継続し 4 週間かけて減量する提案がある²⁾。再発を避けるために維持量として PSL 5~10 mg を継続することもある⁹⁾。本例では、50 mg (1 mg/kg/日) の投与を 2 週

間継続し、10 mg/週のペースで 10 mg まで減量した。以後は外来で CK 値の上昇や筋力低下の再燃に留意しつつ 1 mg/月程度のペースで減量している。また重症の nAE では ICIs の永続的な中止が検討される¹²⁾ が、血液中の T リンパ球への ICIs の結合は投与中止後も持続し¹³⁾、特に本例のように複数の irAE を発症した症例では長期間の寛解を得られるとされることから²⁾、尿管癌については無治療で経過観察している。

irAE は ICIs 開始から 3~4 ヶ月程度で発症する報告が多い^{11,12)} が、本例は開始 6 ヶ月で発症し、発症までの期間がやや長い。Owen らは ICIs 開始から 1 年以上経過して発症したものを delayed irAE と定義し報告しており、ICIs を投与された患者の 5.3% に見られた。6% が神経系に発症し、通常発症群と比較して重症度が高い傾向があった¹⁴⁾。本例は delayed irAE の基準は満たしていないが、発症時期の遅さが重症化に影響している可能性があった。

謝辞: 抗糖脂質抗体を測定頂いた、近畿大学医学部脳神経内科の楠進先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Yshii LM, Hohlfield R, Liblau RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives. Nat Rev Neurol 2017;13:755-763.

- 2) Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and Management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: Illustrative case and review of the literature. *Oncologist* 2019;24:435-443.
- 3) Nersesjan V, McWilliam O, Krarup LH, et al. Autoimmune encephalitis related to cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Neurology* 2021;97:e191-e202.
- 4) 大野成美, 杉本太路, 儀賀麻由美ら. 腎細胞癌に対するイピリムマブとニボルマブ併用療法後に髄膜脳炎と多発神経根炎を発症した 76 歳男性例. *臨床神経* 2021;61:658-662.
- 5) Fan S, Ren H, Zhao L, et al. Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020;16:291-298.
- 6) Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019;7:134.
- 7) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- 8) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmun* 2019;100:105-113.
- 9) Seki M, Kitano S, Suzuki S. Neurological disorders associated with immune checkpoint inhibitors: an association with autoantibodies. *Cancer Immunol Immunother* 2021;13.
- 10) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 11) Greene M, Lai Y, Baella N, et al. Antibodies to delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration, and Hodgkin lymphoma. *JAMA Neurol* 2014;71:1003-1008.
- 12) Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073-4126.
- 13) Osa A, Uenami T, Koyama S, et al. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. *JCI Insight* 2018;3:e59125.
- 14) Owen CN, Bai X, Quah T, et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol* 2021;32:917-925.

Abstract

A case of myopathy, myocarditis, and encephalitis with nonconvulsive status epileptics after immune checkpoint inhibitor therapy for ureter cancer

Sayaka Akazawa, M.D.¹⁾, Yoshihisa Otsuka, M.D., Ph.D.¹⁾, Rei Hashimoto, M.D.¹⁾,
Minori Matsumoto, M.D., Ph.D.²⁾, Yukihiko Yoneda, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yasufumi Kageyama, M.D.¹⁾

¹⁾ Division of Neurology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

²⁾ Division of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center

A 72-year-old man, who had received pembrolizumab of immune checkpoint inhibitor (ICI) over 6 months for ureter cancer, developed progressive skeletal muscle weakness, dysarthria, dyspnea, and consciousness disturbance over the past two weeks. The systemic work-up tests documented an encephalitis, myopathy, and myocarditis. Multiple autoimmune antibodies of anti-Tr, anti-titin, anti-kv1.4, anti-GM1 and anti-GD1a were positive in the serum. Although myopathy and myocarditis responded to high-dose steroid pulse therapy, encephalopathy deteriorated. Electroencephalogram showed a fluctuated pattern of rhythmic delta activity with fast waves, and a rapid response to intravenous diazepam revealed a condition of nonconvulsive status epileptics (NCSE). The patient had an uneventful course after anti-epileptic medication. The ICIs therapy may trigger a broader activation of multiple autoimmune mechanisms. When an encephalitis by immune-related adverse events does not respond to standard immunotherapy, NCSE may be a main pathophysiological mechanism, thereby anti-epileptics being an alternative treatment option.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:395-398)

Key words: immune-related adverse events (irAE), immune checkpoint inhibitor (ICI), myopathy, encephalitis, nonconvulsive status epileptics (NCSE)